

University of Groningen

Genetic aspects of Multiple Sclerosis

Boon, Maartje

IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

Document Version

Publisher's PDF, also known as Version of record

Publication date:

2006

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

Citation for published version (APA):

Boon, M. (2006). *Genetic aspects of Multiple Sclerosis*. s.n.

Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.



Chapter 7

Samenvatting



Multiple Sclerose (MS) wordt gerekend tot de complexe ziekten. Bij complexe ziekten is er sprake van familiair voorkomen maar zijn er ook veel geïsoleerde patiënten. In families met meer aangedane personen erft de aandoening niet over volgens een Mendeliaans dominant (van ouder naar kind) of recessief (vooral broers en zussen zijn aangedaan) patroon. Niet iedereen die drager is van de genetische aanleg krijgt ook daadwerkelijk de ziekte (verminderde penetrantie). Eénzelfde verschijningsvorm van een ziekte kan worden veroorzaakt door verschillende varianten in aanleg en omgeving (heterogeniteit). Ook zijn er ziektebeelden die dezelfde verschijningsvorm hebben, maar niet dezelfde ziekte zijn (phenocopieën). Al deze factoren maken onderzoek naar de oorzaken van MS moeilijker. Het is echter wel van belang om meer te weten over de erfelijke factoren die een rol spelen bij MS, omdat dit leidt tot meer inzicht in de ziekte en hopelijk tot meer gerichte en betere behandelingen.

Hoofdstuk 1, de algemene inleiding, vertelt over de verschijnselen van MS, het onderliggend ziekteproces, de criteria voor het stellen van de diagnose en de mogelijke oorzaken. Vanuit een genetisch epidemiologisch gezichtspunt stellen we ons een aantal vragen, zoals: wat is het onderliggend ziektemodel bij MS, welke rol spelen aanleg en omgevingsfactoren? Waar is de aanleg voor MS gelegen in het erfelijk materiaal? Welke bijdrage heeft elke plek (locus) waar aanleg voor MS gelegen is? Is die aanleg wel of niet dominant over de gezonde aanleg? Is er interactie tussen de verschillende loci?

Hoofdstuk 2 is een literatuur overzicht over de verschillende vormen van onderzoek die zijn toegepast om de invloed van aanleg bij het ontstaan en beloop van MS na te gaan, met de nadruk op onderzoeken van het complete erfelijk materiaal. Beschrijvende onderzoeken laten zien dat MS iets vaker voorkomt bij familieleden van mensen met MS vergeleken met de algemene bevolking. Het risico dat een familielid van een patient ook MS krijgt, neemt af met de mate van verwantschap, waarschijnlijk vooral als uiting van de hoeveelheid erfelijk materiaal die beide personen delen. Familiair voorkomen van een ziekte zou ook het gevolg kunnen zijn van een gedeelde omgeving, maar bijvoorbeeld studies onder tweelingen, geopteerde familieleden en halfbroers en -zussen pleiten hier tegen.

Het overervingspatroon van MS in families met meer aangedane personen past niet bij een “klassieke” erfelijke ziekte, die door een variant van één specifiek stukje erfelijk materiaal (één gen) wordt veroorzaakt en waarbij de drager van die variant ook altijd de ziekte krijgt. Waarschijnlijk is het zo dat verschillende varianten van verschillende genen op verschillende plekken aanleg voor MS meebrengen. Ze kunnen als het ware opgeteld worden en personen met MS zijn diegenen voor wie de optelsom boven een bepaalde



drempel uitkomt. Een van deze plekken is het belangrijkste, namelijk het HLA gebied waar de genen liggen die het grootste deel van het afweersysteem coderen. Dit gebied bepaalt naar schatting 10 tot 50% van de aanleg voor MS in Noord-Europeanen. Daarnaast zijn er waarschijnlijk omgevingsinvloeden die een rol spelen.

Om te onderzoeken waar de aanleg voor MS in het erfelijk materiaal gelegen is, zijn vele methoden toegepast. Koppelingsonderzoek, bijvoorbeeld, bekijkt in families met meer aangedane personen de gezamenlijke overerving van een bepaald stuk DNA (erfelijk materiaal) met de betreffende ziekte. In complexe ziekten echter heeft deze methode maar beperkt succes gehad, waarschijnlijk omdat frequent voorkomende aanlegfactoren een rol spelen. Hierdoor is koppelingsonderzoek veel minder effectief is dan bij een aandoening die door een Mendeliaans overervende variant in één gen wordt veroorzaakt.

Associatie studies onderzoeken of een bepaalde erfelijke variant vaker voorkomt bij patiënten dan bij controles. Als dat zo is, draagt deze variant ofwel zelf bij aan de aanleg of is hij zeer dicht gelegen bij de plek waar de aanleg ligt. Met associatie studies is meestal een klein interval af te bakenen waarbinnen de aanleg waarschijnlijk ligt, vergeleken met koppelingsonderzoek. Ook associatie studies hebben bij complexe ziekten tot op heden weinig opgeleverd, met name omdat er met de technologie die tot voor kort beschikbaar was steeds slechts een paar genen konden worden onderzocht, die op theoretische gronden een rol zouden kunnen spelen (kandidaat genen).

Een uitbreiding van associatie onderzoek, waarbij naar associatie met een aantal varianten op rij wordt gekeken, levert een gevoeliger methode op. Deze methode is gebaseerd op de veronderstelling dat personen in de huidige generatie met een bepaalde ziekte de aanleg voor die ziekte hebben geërfd van een gezamenlijke voorouder. De ziekte-gerelateerde variant, gelegen op een specifiek stuk erfelijk materiaal (een haplotype), wordt van generatie op generatie overgedragen. Bij iedere overdracht kunnen de stukken erfelijk materiaal die de variant aan weerszijden flankeren, korter worden. Dit is het gevolg van zogenaamde recombinaties ten tijde van de reductiedeling, die optreedt als geslachtscellen worden gevormd. Alleen als merkers dicht bij elkaar of dicht bij de plek met de aanleg voor MS liggen, erven ze vaker samen over dan op grond van toeval mag worden verwacht. Dit feit kan worden gebruikt als basis voor onderzoek.

De Haplotype Sharing Statistic (HSS) is een methode die gebruik maakt van dit principe. De HSS vergelijkt de mate van overeenkomst van een bepaald stuk erfelijk materiaal onder mensen met MS en onder controles.



Het is te verwachten dat rond een plek die aanleg voor MS draagt, mensen met MS meer overeenkomst vertonen dan controles, aangezien dat stuk vaak van een gezamenlijke voorouder komt. Ook is te verwachten dat de overeenkomst zich gemiddeld over een langer stuk uitstrekt. Dit komt doordat dat stuk binnen de groep mensen met MS relatief een kortere afstammingslijn heeft tot een gezamenlijke voorouder dan hetzelfde stuk bij controles die in dit opzicht willekeurig zijn gekozen. Daarom zijn er bij de mensen met MS minder reductiedelingen en dus recombinaties opgetreden die het stuk aan weerszijde korter kunnen maken.

De verschillende typen genetisch onderzoek gebruiken verschillende informatie uit hetzelfde data bestand. In geval van het ene ziektemodel is de ene methode krachtiger, in geval van het andere model de andere. Vaak is bovendien het onderliggende model niet precies bekend. Om deze redenen is het aan te bevelen om verschillende methoden toe te passen en de resultaten te vergelijken. Soms kunnen zelfs de p-waardes worden opgeteld na correctie voor correlatie tussen de tests.

Hoofdstuk 3 beschrijft de toepassing van HSS bij MS. Hoewel de associatie tussen bepaalde HLA-types en MS al meer dan 30 jaar bekend is, is de aard van dit verband onbekend. Ook is niet zeker welke plek(ken) belangrijk zijn binnen het gebied waar het HLA-type wordt gecodeerd. Ze zijn namelijk zo sterk gekoppeld dat er vrijwel steeds dezelfde combinaties worden gevonden en dus het effect van afzonderlijke plekken niet na te gaan is. We onderzochten het HLA gebied met behulp van HSS en vonden meer overeenkomst bij mensen met MS dan bij controles in een regio die 1.1 Mb lang was. De betrokkenheid van dit gebied werd ondersteund door associatie onderzoek en de Transmissie/Disequilibrium Test. HSS was in staat om dit gebied verder in te perken tot 51 kb als meest waarschijnlijke interval om een plek met aanleg voor MS te herbergen. Voor zover bekend is het enige gen in dit interval HLA-DQB1. Mogelijk speelt dit gen dus een rol te bij het ontstaan van MS, maar deze conclusie is omstreden. Pas als er meer bekend is over de functie van geobserveerde DNA veranderingen bij mensen met MS zal de discussie beslecht kunnen worden.

In Hoofdstuk 4 wordt het meest toepasselijke ziektemodel voor de genregio binnen het HLA gebied onderzocht. Eerder hadden we gevonden dat twee karakteristieke varianten van dit gebied meer voorkwamen bij mensen met MS dan bij controles. Het bleek dat het bezit van één van deze beide varianten een 2 à 3 maal verhoogd risico gaf op MS vergeleken met bezit van geen van beide. Wanneer een persoon echter twee van deze varianten droeg, was het risico sterk verhoogd (ruim 35 maal), ongeacht of het twee dezelfde of twee verschillende ziekte-gerelateerde varianten waren. Dit



betekent dat de ziekte-gerelateerde variant niet dominant is, maar eerder kenmerken vertoont die naar een recessieve overerving neigen (bij recessieve overerving zijn twee ziekte-gerelateerde varianten noodzakelijk om de ziekte te krijgen).

Hoofdstuk 5 beschrijft ons onderzoek naar het verschil tussen mensen met verschillende beloopsvormen van MS, te weten die mensen die bij aanvang van de ziekte exacerbaties en remissies hadden en hen die vanaf het begin geleidelijk achteruit gingen. Het is niet bekend of deze twee vormen uiteinden van een spectrum zijn of verschillende ziektes, aangezien ze in allerlei opzichten verschillen. We vonden dat de verschillen tussen mensen met MS en controles in het HLA-DR en -DQ gebied vooral werden veroorzaakt door de mensen met aanvankelijke exacerbaties. In een gebied meer naar het uiteinde van het chromosoom gelegen vonden we echter een verschil in associatie dat vrijwel geheel werd veroorzaakt door hen die vanaf het begin achteruit waren gegaan. De resultaten ondersteunden de hypothese dat beide beloopsvormen meest waarschijnlijk deel van een spectrum zijn en dat er ziekte-gerelateerde genen liggen binnen en dicht bij het HLA gebied.

Samenvattend is tot dusver alleen het HLA gebied bij herhaling gevonden als gebied dat waarschijnlijk plekken bevat die aanleg voor MS herbergen. Om dit gebied nader te onderzoeken en om andere plekken te vinden is onderzoek nodig onder zeer grote groepen mensen met MS. Bovendien is hierbij een grote dichtheid aan merkers over het complete erfelijk materiaal nodig omdat MS een complexe ziekte is. Naar verwachting is aan deze laatste voorwaarde in de nabije toekomst te voldoen door de steeds toeneemende technische mogelijkheden. De eerste voorwaarde, zeer grote groepen mensen, zal waarschijnlijk alleen haalbaar zijn door nationale en internationale samenwerking.